



Ю.М. Степанов, Арби Мохамед
Днепропетровская государственная
медицинская академия

Морфологическая структура слизистой оболочки пищевода у больных с эрозивной и неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерной к антисекреторной терапии

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерная к антисекреторной терапии, эрозивная и неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, морфологические признаки.

В последние десятилетия одним из актуальных вопросов клинической медицины является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [6, 9]. На протяжении последних лет распространенность ГЭРБ возросла более чем в 2 раза. Согласно данным крупных международных эпидемиологических исследований [1–3], ГЭРБ занимает лидирующее положение, охватывая около 20–40 % взрослого населения [9]. При этом следует отметить, что мужчины болеют ГЭРБ чаще, чем женщины [1]. В то же время распространенность данной патологии на территории Украины практически не изучена [23].

В соответствии с существующими представлениями ГЭРБ является хроническим рецидивирующим заболеванием, возникающим вследствие заброса желудочного и/или кишечного содержимого в пищевод и патогенного воздействия рефлюксата на слизистую оболочку дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений в результате повторяющихся эпизодов гастроэзофагеальных рефлюксов [6–8].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются общепризнанным стандартом лечения дан-

ного заболевания, они позволяют уменьшить воздействие кислоты на слизистую оболочку дистального отдела пищевода и таким образом обеспечивают не только устранение симптомов ГЭРБ, но и восстановление гистологической структуры органа [16, 17, 20].

Однако данная терапия не всегда эффективна, у определенной части больных (25–40 %) сохраняются жалобы даже при приеме ИПП в двойной стандартной дозе [17], а у 10–15 % пациентов ИПП вообще не эффективны. Такие больные относятся к категории пациентов с рефрактерной ГЭРБ, у которых заболевание в целом протекает агрессивнее, с более выраженной симптоматикой и соответственно худшим прогнозом [13, 14, 18].

Уже накоплен научно-практический материал, позволяющий оптимизировать введение больных с рефрактерной ГЭРБ [4], в том числе сегодня позиционируется индивидуальный диагностический подход, который заключается в более глубоком обследовании данной категории больных. Это касается прежде всего оценки эндоскопического и гистологического состояния слизистой оболочки пищевода (СОП), что в совокупности с другими стандартными методами

диагностики ГЭРБ повышает эффективность обследования, в том числе позволяет определить вероятные причины рефрактерности [18].

До настоящего времени не разработан единый общепринятый стандарт диагностики рефрактерной формы ГЭРБ [1]. Однако согласно существующему диагностическому алгоритму фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) во многих случаях нужно сочетать с эзофагобиопсией [8, 11]. При этом прицельная биопсия СОП с морфологическим исследованием биоптата позволяет повысить эффективность диагностики рефлюкс-эзофагита, пищевода Барретта, предраковых и онкологических состояний пищевода.

Существуют различные эндоскопические классификации рефлюксной болезни. Наиболее известна — классификация Savary-Miller (1977), согласно которой выделяют 4 степени эзофагита в зависимости от степени выраженности проявлений и осложнений ГЭРБ, и Лос-Анджелесская (1997), в основу которой положены 4 степени распространенности поражения внутри складок СОП.

В 2002 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе была предложена клиническая классификация ГЭРБ, выделяющая так называемые неэрозивную рефлюксную болезнь, эрозивную рефлюксную болезнь и пищевод Барретта, являющийся предраковым состоянием пищевода, суть которого состоит в замещении (метаплазии) многослойного плоского эпителия цилиндрическим эпителием желудочного или кишечного типов.

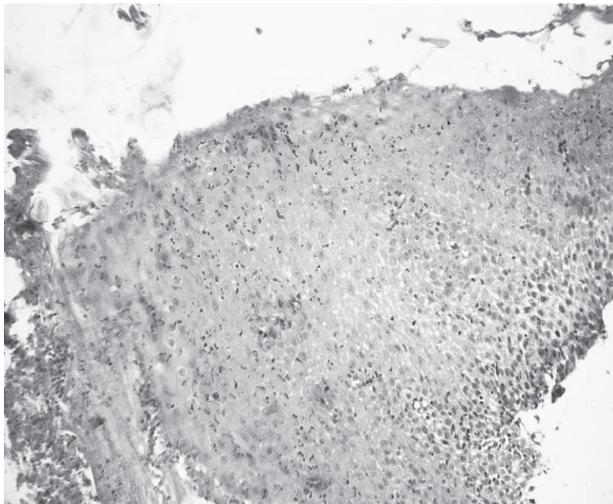


Рис. 1. Больной Н., 37 лет, с рефрактерной ГЭРБ. Эрозия пищевода. Многослойный плоский эпителий СОП. Полнокровие сосудов. Групповое скопление нейтрофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

О неэрозивной рефлюксной болезни речь идет в том случае, когда нет эрозивных изменений в дистальном отделе пищевода при наличии эндоскопической картины катарального эзофагита (рис. 1). При этом клинически отмечаются основные симптомы ГЭРБ (изжога, отрыжка), а данные рН-метрии пищевода подтверждают наличие патологических гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР). Традиционно патологическими ГЭР считают рефлюксы с рН в пищеводе менее 4,0 или более 7,0 продолжительностью дольше 5 мин, общей совокупностью более 50 эпизодов в сутки. Согласно статистике, на долю НЭРБ приходится более 60 % случаев ГЭРБ [14, 16].

Эрозивная рефлюксная болезнь — более тяжелое состояние, характеризующееся наличием эрозивных или эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки пищевода (рис. 2). Согласно статистике, он встречается у 37 % больных ГЭРБ [14, 16]. При этом надо отметить, что клиническая симптоматика и качество жизни пациентов с неэрозивной ГЭРБ сопоставимы с таковыми при эрозивной ГЭРБ, что часто вводит в заблуждение врача и затрудняет дифференциально-диагностические мероприятия.

Пищевод Барретта как неблагоприятный исход ГЭРБ встречается у 3 % больных с данной патологией [22].

Учитывая сегодняшнюю диагностическую концепцию ГЭРБ, сложилась ситуация, при которой врач-клиницист имеет возможность выставить диагноз ГЭРБ только на основании клинических



Рис. 2. Больной А., 25 лет, с рефрактерной ГЭРБ. Эзофагит с утолщениями эпителиальной выстилки и с дискератозом, удлинением сосочков, дистрофией эпителия и накоплением нейтрофильных лейкоцитов в базальном слое. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

жалоб пациента или результатов эндоскопического исследования. Однако такая позиция не позволяет оценить глубину, степень тяжести патологии, в том числе и степень структурной дезорганизации СОП, в первую очередь влияющей на прогноз заболевания.

Таким образом, оценка состояния морфологической структуры СОП при рефрактерной ГЭРБ является очень важным и решающим шагом для определения степени выраженности патологического процесса и возможных его осложнений. В пользу данного обстоятельства свидетельствуют и данные литературы, из которых следует, что морфологические изменения в СОП наблюдаются у 2–10 % больных, подвергшихся эндоскопии [16] и у 12–16 % пациентов с диспепсией в целом [19].

К сожалению, в настоящее время имеется практически единственная гистологическая классификация рефлюкс-эзофагита — F. Ismail-Beigi в модификации K.L. Neilmann (1987), — в которой определены специфические гистологические изменения, отличающие эзофагит рефлюксного происхождения от других неспецифических вариантов воспаления СОП [15, 18–22]. В данной классификации выделены три степени рефлюксного воспаления:

0 — СОП без морфологических изменений;

I — повреждение самых поверхностных слоев эпителия с плоскими эрозиями; инфильтрация эпителия эозинофилами и нейтрофилами; толщина базального слоя не превышает 20 % толщины эпителия; высота сосочков не превышает 70 % толщины эпителия;

II — повреждение эпителия с глубокими эрозиями; поверхностные дефекты эпителия в виде эрозий, покрытые фибрином; интенсивная лейкоцитарная инфильтрация эпителия и подслизистого слоя; толщина базального слоя составляет более 20 % толщины эпителия; высота сосочков превышает толщину эпителия более чем на 70 %.

Критерии данной классификации свидетельствуют о широкой вариабельности глубины и интенсивности воспалительной реакции, связанной с рефлюкс-эзофагитом. Использование такой классификации позволяет более тонко выявить и определить корреляционные связи между тяжестью воспаления, интенсивностью субъективных проявлений болезни (клинические жалобы) и выраженностью эндоскопических изменений [15, 22, 23]. Вместе с тем необходимо отметить, что практически не изучено морфологическое состояние СОП в зависимости от состава рефлюксата (кислого или щелочного) [11, 23].

Таким образом очевидно, что оценка морфологических изменений СОП у больных ГЭРБ, и в первую очередь рефрактерных ее форм, является актуальной задачей.

Цель работы — изучение особенностей морфологической структуры СОП у больных с ГЭРБ, рефрактерной к антисекреторной терапии в зависимости от выраженности эндоскопических и клинических проявлений заболевания.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 51 пациент (мужчины и женщины) с ГЭРБ, рефрактерной к антисекреторной терапии, в возрасте от 18 до 67 лет. Больные были разделены на 2 группы: группа с неэрозивной формой ГЭРБ (n = 29) и группа с эрозивной ГЭРБ (n = 22).

Всем больным проводили анкетирование для тщательной оценки анамнеза, частоты и выраженности клинических симптомов ГЭРБ, в том числе внепищеводных проявлений. Длительность заболевания ГЭРБ составляла более одного года.

Все пациенты ранее неоднократно получали курсовое лечение ИПП без соответствующего клинического эффекта (сохранялась симптоматика ГЭРБ, главным образом изжога).

Всем пациентам для подтверждения рефрактерности к антисекреторной терапии проводили интрагастральную рН-метрию с острой фармакологической пробой на фоне двойной стандартной дозы ИПП. Кроме того, осуществляли многочасовую и суточный интраэзофагеальный и интрагастральный рН-мониторинг с помощью ацидогастрографа «АГ 1рН-М» по методике В.Н. Чернобрового.

Каждому больному выполняли ФЭГДС с биопсией СОП на 5 см выше желудочно-пищеводного перехода при помощи эндоскопа Olympus GIF Q 40 (Япония). Цитологические мазки-отпечатки биоптатов обрабатывали по методу Паппенгейма: фиксировали красителем Май-Грюнвальда на этиловом спирте в течение 10 мин и окрашивали по Романовскому — Гимзе в фосфатном буфере в течение 15 мин. Для гистологических исследований биоптаты СОП фиксировали в 10 % нейтральном формалине, обезжировали в спиртах восходящей концентрации и заключали в парафин.

С помощью электронного микроскопа «ПЭМ 125-К» изучали общую гистологическую структуру эпителиального покрова, выявляли признаки воспаления, определяли толщину многослойного плоского эпителия, количество слоев эпителиальных клеток, ширину базального и поверхностного слоев эпителия, высоту и количество

сосочков. Для оценки выраженности эзофагита использовали классификацию F. Ismail-Beigi в модификации K.L. Neilmann [18, 19, 22].

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов позволил выявить следующие закономерности. Клинические проявления ГЭРБ отмечались у всех пациентов обеих групп. При этом наиболее часто (100 %) выявляли симптом изжоги ($n = 51$), отрыжка воздухом наблюдалась у 47 % пациентов ($n = 24$), отрыжка пищей — у 21,6 % больных ($n = 11$), горечь во рту — у 31,4 % ($n = 16$).

Внепищеводные проявления отмечались со следующей частотой: у 31,4 % ($n = 16$) — боль за грудиной, у 23,5 % ($n = 12$) — першение в горле, у 17,6 % ($n = 9$) — кашель по утрам и у 7,8 % ($n = 4$) выявляли охриплость голоса.

У всех больных с ГЭРБ отмечалась сочетанная гастроэнтерологическая патология; антральный гастрит (неэрозивный) — у 100 % ($n = 51$); эрозии антрального отдела желудка — у 9,8 % ($n = 5$); неэрозивный дуоденит — у 66,7 % ($n = 34$); эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки (ЛДПК) — у 3,9 % ($n = 2$); язвенная болезнь ЛДПК — у 17,7 % ($n = 9$); дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) — у 45,1 % ($n = 23$); зияние кардии (недостаточность нижнего пищеводного сфинктера) — у 56,9 % ($n = 29$); недостаточность привратника — у 23,5 % ($n = 12$); пролапс слизистой оболочки желудка (СОЖ) — у 11,8 % ($n = 6$).

У 56,9 % ($n = 29$) больных отмечались эндоскопические изменения, характерные для неэрозивной ГЭРБ (зияние кардии, заброс в пищевод содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки, отек и/или гиперемия дистального отдела СОП). У 43,1 % ($n = 22$) выявляли картину эрозивной ГЭРБ (обозначенная по Лос-Анджелесской классификации) со следующей частотой:

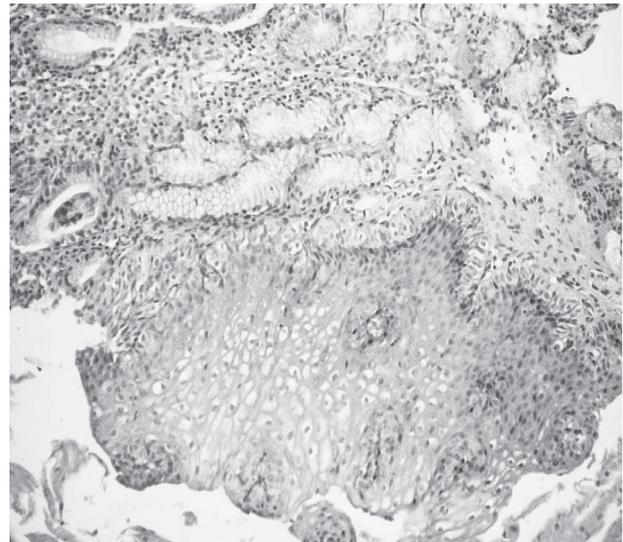


Рис. 3. Больной М., 56 лет, с пищеводом Барретта как исходом рефрактерной ГЭРБ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

той: стадия А — у 21,6 % ($n = 13$); В — у 7,9 % ($n = 4$), С — у 1,6 % ($n = 1$). Кроме того, из 22 больных с эрозивной ГЭРБ у 7,9 % ($n = 4$) выявлен пищевод Барретта (рис. 3).

Анализ взаимосвязи гистологической структуры СОП и эндоскопических признаков ГЭРБ приведен в таблице.

По результатам морфологического исследования полученных биоптатов следует отметить, что наиболее встречаемыми гистологическими признаками в обеих группах оказались дистрофия эпителия (65,5 % в 1-й группе и 77,7 % во 2-й) и паракератоз (65,5 и 77,7 % соответственно). Эти признаки не отличались достоверно частотой в обеих группах ($p > 0,05$), что свидетельствует о том, что данные гистологические признаки не могут выступать в роли критериев тяжести поражения СОП при рефрактерной ГЭРБ.

Таблица. Характер и частота выявляемости морфологических изменений в СОП у больных с рефрактерной ГЭРБ

Гистологический признак	1-я группа (неэрозивная ГЭРБ)	2-я группа (эрозивная ГЭРБ)
Гиперплазия поверхностного слоя эпителия	16 (55,1 %)	11 (61,1 %)
Гиперплазия базального слоя эпителия	10 (34,4 %)	16 (72,7 %)*
Паракератоз	19 (65,5 %)	14 (77,7 %)
Акантоз	14 (48,2 %)	10 (55,5 %)
Отек эпителия	3 (10,3 %)	14 (63,6 %)**
Дистрофия эпителия	19 (65,5 %)	14 (77,7 %)
Подслизистые кровоизлияния	1 (3,4 %)	3 (16,6 %)
Нейтрофильная инфильтрация эпителия	9 (31,1 %)	21 (95,4 %)**
Эозинофильная инфильтрация эпителия	1 (3,4 %)	2 (11,1 %)

Примечание. Различия достоверны по сравнению с показателями 1-й группы: $p < 0,05$; $p < 0,01$.

Гиперплазия поверхностного слоя эпителия (ГПСЭ) встречалась у 51,1 % больных 1-й группы и у 61,1 % пациентов 2-й, однако и в данном случае это отличие имеет лишь характер тенденции ($p > 0,05$). Указанное обстоятельство также не позволяет гиперплазии поверхностного слоя эпителия как признаку претендовать на роль диагностического маркера рефрактерных форм ГЭРБ.

Гиперплазия базального слоя эпителия (ГБСЭ) встречалась у 34,5 % больных с неэрозивной ГЭРБ и 72,7 % — с эрозивной ГЭРБ. Статистический анализ показал, что существует достоверность между двумя группами ($p < 0,05$), что, в свою очередь, позволяет использовать данный гистологический признак в качестве морфологического критерия диагностики эрозивных форм рефрактерной ГЭРБ.

Аналогичные закономерности наблюдались и при оценке частоты выявления отека эпителия как признака, который встречался значительно чаще во 2-й группе (63,6 %) по сравнению с 1-й (10,3 %; $p < 0,01$).

Традиционно считается, что нейтрофильная инфильтрация эпителия (как основной маркер воспаления) главным образом встречается при эрозивных формах ГЭРБ [7]. Однако в нашей работе мы наблюдали этот признак в обеих группах (31 % при неэрозивной ГЭРБ и 95,4 % при эрозивной; $p < 0,01$).

В то же время такие признаки, как дистрофия эпителия и подслизистые кровоизлияния, встречались чаще во 2-й группе, однако и эта разница носила лишь характер тенденции ($p > 0,05$).

Таким образом, можно говорить о том, что не все гистологические признаки в равной степени манифестируют при различных эндоскопических формах рефрактерной ГЭРБ. Такие признаки, как гиперплазия базального слоя эпителия, нейтрофильная инфильтрация эпителия и отек эпителия, более характерны для эрозивной ГЭРБ. Однако тот факт, что нейтрофильная инфильтрация эпителия встречается также у больных с неэрозивной ГЭРБ, на наш взгляд, еще раз свидетельствует о том, что эндоскопическая картина далеко не всегда отражает истинную картину и глубину изменений СОП при ГЭРБ, рефрактерной к антисекреторной терапии.

Выводы

Всем больным с ГЭРБ, рефрактерной к антисекреторной терапии, необходим комплексный диагностический подход, сочетающий не только эндоскопическое исследование, но и гистологический анализ биоптатов дистального отдела слизистой оболочки пищевода.

У пациентов с эрозивной ГЭРБ достоверно чаще встречаются такие морфологические признаки, как гиперплазия базального слоя эпителия пищевода, нейтрофильная инфильтрация и отек эпителия по сравнению с неэрозивной ГЭРБ ($p < 0,05$).

Гиперплазию базального слоя эпителия пищевода, нейтрофильную инфильтрацию и отек эпителия можно расценивать как главные морфологические маркеры ГЭРБ, рефрактерной к антисекреторной терапии.

Список литературы

1. Гончар Н.В. Эндоскопические изменения желудка и двенадцатиперстной кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2005.— № 1—2.— С. 33.
2. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия и профилактика // Фарматека.— 2003.— № 10.— С. 1—14.
3. Корочанская Н.В., Клигинская И.С., Семенихина Т.М. Влияние степени выраженности изжоги на морфофункциональное состояние пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2005.— № 1—2.— С. 66.
4. Степанов Ю.М., Арби Мохамед, Будзак И.Я. Перспективы усовершенствования терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 1 (39).— С. 7—92.
5. Armstrong D. et al. The «Muse» system. In: The esophageal mucosa / Ed. by Giulii R., Tytgat G.N.J., DeMeester T.R., Galmiche J.-P.— Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1994.— P. 313.
6. Armstrong D. Gastroesophageal reflux disease // Curr. Opin. Pharmacol.— 2005.— Vol. 5.— P. 589—95.
7. Bechi P., Amorosi A., Romagnoli P. What are the histologic changes in reflux esophagitis? In: The esophageal mucosa / Ed. by Giulii R., Tytgat G.N.J., DeMeester T.R., Galmiche J.-P.— Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1994.— P. 236.
8. Bollschweiler E., Holscher A.H., Siewert J.R. What is the comparative value of histologic study of the mucosa and 24-h pH measurement in the diagnosis of reflux esophagitis? In: The esophageal mucosa / Ed. by Giulii R., Tytgat G.N.J., DeMeester T.R., Galmiche J.-P.— Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1994.
9. De Vault K.R., Castell D.O. Updated Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux diseases // Am. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 100.— P. 190—200.
10. Heilmann K.L. et al. Histomorphology of esophageal reflux disease: Results of biopsy histology in a multicentre trial with cimetidine. In: Diseases of the esophagus / Ed. by Siewert R.J., Holscher A.H.— Berlin: Springer Verlag, 1986.— P. 1130.
11. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man / F. Ismail-Beigi, P.F. Horton, C.E. Pope // Gastroenterology.— 1970.— Vol. 58.— P. 163.
12. Ismail-Beigi F., Pope C.E. Distribution of histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man // Gastroenterology.— 1975.— Vol. 66.— P. 1109.
13. Koek G.H., Sifrim D., Lerut T. et al. Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors // Gut.— 2003.— Vol. 52.— P. 1397—1402.
14. Moayyedi P., Talley N.J. Gastro-oesophageal reflux disease // Lancet.— 2006.— Vol. 367.— P. 2086—2100.
15. Ottenjann R., Seib N.J. Endoskopisch-biopsische studie zur stadieneinteilung der refluxesophagitis // Z. Gastroenterol.— 1991.— Vol. 29.— P. 360.

16. Pettit M. Treatment of gastroesophageal reflux disease // Pharm. World Sci.— 2005.— Vol. 27.— P. 432—435.
17. Richter J.E. Novel medical therapies for gastroesophageal reflux disease beyond proton-pump inhibitors // Gastroenterol. Clin. North. Am.— 2002.— Vol. 31 (suppl.).— S. 111—116.
18. Tack J., Koek G., Demedts I. et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? // Am. J. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 99.— P. 981—988.
19. Tougas G., Chen Y., Luo D. Tegaserod improves gastric emptying in patients with gastroparesis and dyspeptic symptoms // Gastroenterology.— 2003.— Vol. 124.— S. 432.
20. Tytgat G.N. Review article: treatment of mild and severe cases of GERD // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2002 — Vol. 16 (suppl.).— P. 73—78.
21. Tytgat G.N.J., Tytgat S.H.A.J. Esophageal biopsy. In: Functional investigation in esophageal disease / Ed. by Scarpignato C., Galmiche J.-P.— Basel: Karger AG, 1994.— P. 13.
22. Wong S.N., Sollano J.D. Jr., Chan M.M. et al. Unrecognized Barrett's esophagus in patients with erosive esophagitis unveiled by methylene blue chromoendoscopy [abstract] // Gastrointest. Endosc.— 2004.— 59.— P. AB262.
23. Zayachivska O.S., Savitsky Ya.M. A study of the prevalence of gastroesophageal reflux disease in Ukraine and determination risk factors // Materials of 10 th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus: Adelaide, Australia, February 22—25, 2006.— P. 115.

Ю.М. Степанов, Арбі Мохамед
**Морфологічна структура слизової оболонки
 стравоходу у хворих з ерозивною та неерозивною
 гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою,
 рефрактерною до антисекреторної терапії**

Наведено дані щодо особливостей морфологічної структури слизової оболонки стравоходу у хворих з ерозивною та неерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, рефрактерною до антисекреторної терапії. Продемонстровано, що такі морфологічні ознаки, як гіперплазія базального шару епітелію, нейтрофільна інфільтрація та набряк епітелію, частіше визначають у хворих з ерозивною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, рефрактерною до антисекреторної терапії. Їх можна розцінювати як головні морфологічні маркери цього захворювання.

Yu.M. Stepanov, Arbi Mohamed
**Morphological structure of the esophageal mucosa
 in patients with erosive and non-erosive gastroesophageal reflux
 disease refractory to antisecretory therapy**

The article presents the data on peculiarities of esophageal mucosa in patients with erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease refractory to antisecretory therapy. It has been shown that such morphological signs as hyperplasia of basal epithelium layer, neutrophilic infiltration and epithelium oedema are seen significantly more frequently in patients with erosive gastroesophageal reflux disease refractory to antisecretory therapy and may be considered as the main morphological markers of this pathology.

Контактна інформація

Степанов Юрій Миронович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
 49074, м. Дніпропетровськ, просп. Правди, 96
 Тел. (56) 760-26-96

Стаття надійшла до редакції 25 січня 2010 р.